

JP-A-3-261770

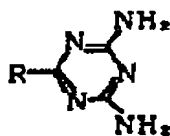
Specification

1. Title of the invention

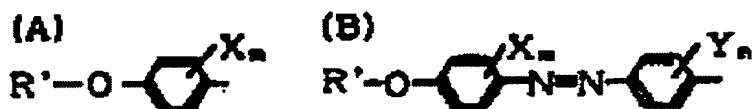
TRIAZINE DERIVATIVES AND COMPOSITION FOR THIN FILM

2. Claims

(1) A triazine derivative represented by the following general formula:



wherein R has a structure represented by the following formula (A) or (B):



(wherein R' represents an aliphatic group containing 10 to 20 carbon atoms, X and Y each represents the same or different substituent selected from among halogen, alkyl, cyano, nitro, amino, a carboxyl group and an alkoxy group, and m represents an integer of from 0 to 4).

(2) A composition for a thin film, which contains as an effective ingredient the triazine derivative described in claim 1.

(3) A composition for a thin film wherein the triazine derivative described in claim 1 is contained in a state of being connected to barbituric acid, nucleoside, water-soluble peptide or ATP.

3. Detailed description of the invention

[Industrial Field of Application]

The present invention relates to an artificial lipid and to a composition which can be formed into a thin film by a method such as an LB method or a casting method.

[Prior Art]

No compounds have been known that can combine with a physiologically active substance such as a barbituric acid derivative used as a hypnotic and sedative or an anti-epileptic, a nucleic acid base derivative, a nucleoside, a water-soluble peptide or ATP in water without forming covalent bond and can form a film structure which is regular at a molecular level. Therefore, in the case of orally or non-orally administering such physiologically active substance, an inert diluent has been added. Thus, in the case of applying the active substance to a specific diseased part for a long period of time or releasing a definite amount of the active substance at given intervals, it has been necessary to use a special polymer or the like. Also, a film containing the physiologically active substance does not have a regular structure at a molecular level, and it has been impossible to control the structure.

[Problems That the Invention is to Solve]

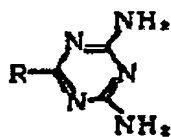
However, in the case of administering the physiologically active substance in consideration of the structure of the surface of the diseased part, i.e., the structure of the cell surface, a material whose structure is known at a molecular level is required for obtaining effective function of the administered physically active substance. In this respect, a physiologically active substance which is not regularly arranged at a molecular level sometimes fails to exhibit the effects which the substance is essentially required to exhibit.

Accordingly, an object of the present invention is to provide an artificial

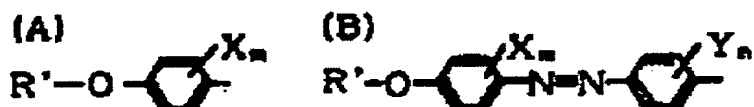
lipid which can combine with a physiologically active substance without forming a covalent bond and can form a monomolecular film at the interface with an aqueous liquid, for the purpose of incorporating the physiologically active substance in the film structure which is regular at a molecular level in place of incorporating it in the conventional film and, further, to provide a composition for a thin film which composition contains the artificial lipid as an effective ingredient.

[Means for Solving the Problems]

The object of the present invention is attained by a triazine derivative represented by the following general formula:



wherein R has a structure represented by the following formula (A) or (B):



(wherein R' represents an aliphatic group containing 10 to 20 carbon atoms, X and Y each represents the same or different substituent selected from among halogen, alkyl, cyano, nitro, amino, a carboxyl group and an alkoxy group, and m represents an integer of from 0 to 4).

Also, the composition for a thin film contains the triazine derivative as an effective ingredient. Here, the triazine derivative may be incorporated in a state of combining with barbituric acid, nucleoside, water-soluble peptide or ATP.

[Action]

In place of the conventional method of incorporating a physiologically active substance in a film, the inventors have hit on the idea of synthesizing an artificial lipid which can combine with a physiologically active substance such as a barbituric acid derivative, a nucleic acid base derivative, nucleoside, water-soluble peptide or ATP without forming covalent bond and can form a film structure two-dimensional at a molecular level and preparing a composition having a regular structure at a molecular level by using this artificial lipid. In the composition, the physiologically active substance such as a barbituric acid derivative, a nucleic acid base derivative, nucleoside, water-soluble peptide or ATP is involved between the layers of the two-dimensional film structure, and is expected to be released at definite time intervals.

As a result of intensive investigations, the inventors have found that a long-chain alkyl group derivative having a triazine ring is effective as a substance functioning as an artificial lipid that can meet the requirements. As the long-chain alkyl group, any one can be employed regardless of the kind as long as it contains from 10 to 20 carbon atoms. Among them, an n-alkyl group such as a stearyl group is preferred.

The triazine derivative of the invention can be synthesized in the following manner. Additionally, each starting material and each reagent are all known compounds or can be synthesized according to known processes.

A long-chain alkylcyano derivative can be obtained by reacting a long-chain alkylating agent such as stearyl bromide with a cyanophenol derivative such as p-cyanophenol in the presence of an alkali such as potassium hydroxide. The thus-obtained long-chain alkylcyano derivative is reacted with

dicyandiamide in the presence of an alkali to synthesize an intended triazine derivative.

Alternatively, the triazine derivative can also be synthesized by reacting cyanuric chloride with a long-chain alkylating agent such as alkyl halide, alcohol or amine, and subsequently reacting the product with ammonia.

These synthesizing processes are not particularly limited as to reaction conditions. However, it is preferred to maintain the reaction temperature in the range of from room temperature to 120 °C and use an inert solvent such as an alcohol.

The artificial lipid of the thus-synthesized triazine derivative can be formed into liposome, LB film, monomolecular film, cast film or a solid or liquid composition containing them.

For example, in order to combine the artificial lipid comprising the triazine derivative with a barbituric acid derivative, nucleic acid base derivative, nucleoside, water-soluble peptide, ATP or the like to form the film structure, the following procedures are necessary.

First, the physiologically active substance such as a barbituric acid derivative, nucleic acid base derivative, nucleoside, water-soluble peptide or ATP is dissolved in pure water. To the resulting aqueous solution is added the triazine derivative as a mixture with a natural lipid or other artificial lipid. Then, a common method such as irradiation with ultrasonic wave is employed to prepare a liposome containing combined therewith the physiologically active substance. The thus-obtained liposome solution is cast according to a common method to produce a cast film.

Alternatively, a monomolecular film having combined therewith the

physiologically active substance can be obtained by developing the triazine derivative independently or as a mixture with a natural lipid or other artificial lipid on the aqueous solution containing the physiologically active substance dissolved therein. The thus-obtained monomolecular film can be formed into an built-up film having combined therewith the physiologically active substance according to the LB method.

The resulting liposome, LB film, monomolecular film, cast film or the like contains the barbituric acid derivative, nucleic acid base derivative, nucleoside, water-soluble peptide, ATP or the like between layers of the film structure, and has a structure which is regular at a molecular level. That is, the physiologically active substance exists within the film with a definite regularity, and hence, when administered orally or non-orally, the substance is released from the film to a diseased part or the like with definite time intervals. Accordingly, the physiologically active substance can effectively exhibit its action over a long period of time.

[Examples]

The invention is specifically described by reference to Reference Examples and Examples described below. Additionally, though the built-up film is prepared by the LB method in the following Reference Examples and Examples, a thin film having regularity at a molecular level can similarly be prepared by other methods such as the casting method.

Reference Example 1

Synthesis of 1-cyano-4-octadecyloxy-benzene



5.00 g (0.04 mol) of p-cyanophenol and 2.50 g (0.04 mol) of potassium hydroxide having a purity of 85% were dissolved in 100 ml of ethyl alcohol, followed by distilling off alcohol under reduced pressure to obtain a white solid product. 30 ml of dimethylsulfoxide was added to the white solid product to dissolve, then a solution of 13.50 g (0.04 mol) of stearyl bromide in 50 ml of dimethylsulfoxide was added thereto. After heating the mixture for 24 hours at 65 to 70 °C, the reaction solution was poured into 300 ml of water. After filtering the solution, the resulting white solid product was sufficiently washed with water, and then dried. Recrystallization of the product from a mixed solvent of dimethylsulfoxide and ethyl alcohol (about 10:90) yielded 7.00 g of the compound having the above-shown structural formula. The yield was 47%.

Physical properties of the thus-obtained compound are as follows.

- Thin layer chromatography (TLC)

[Silica gel/benzene] $R_f=8.0$

- Nuclear magnetic resonance spectrum (^1H -NMR)

$[\text{CDCl}_3/\text{TMS}] \quad \delta \text{ ppm}$

7.54 (2H, d), 6.90 (2H, d), 3.97 (2H, t), 1.26 (32H, broad s), 0.87 (3H, s)

Additionally, CDCl_3 represents deuterated chloroform, and TMS represents trimethylsilane.

- Infrared absorption spectrum (IR)

[KBr tablet] $\nu \text{ cm}^{-1}$

2913, 2850, 2220, 1606, 1509, 1467, 1259, 1172, 834

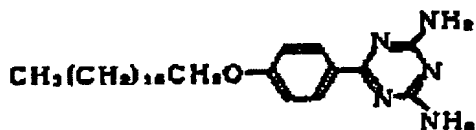
- Elemental analysis for the above structural formula:

Calculated: C 80.80, H 11.12, N 3.77

Found: C 78.61, H 11.32, N 2.98

Example 1

Synthesis of 2,4-diamino-6-(p-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine



3.00 g (0.081 mol) of 1-cyano-4-octadecyloxy-benzene synthesized in Reference Example 1, 1.33 g (0.014 mol) of dicyandiamide having a purity of 90% and 0.22 g (0.0033 mol) of potassium hydroxide having a purity of 85% were dissolved in 50 ml of methyl cellosolve, and the mixture was heated to reflux. After 3 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, and crystals precipitated were collected by filtration. The thus obtained crystals were sufficiently washed with hot water, then further washed with ethyl alcohol. After drying, the crystals were recrystallized from dimethylsulfoxide to obtain 2.31 g of a white solid product. The yield was 63%.

Physical properties of the resulting compound are as follows.

- Nuclear magnetic resonance spectrum (¹H-NMR)

[DMSO-d₆/TMS] δ ppm

8.33 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.70 (4H, s), 4.10 (2H, m), 1.29 (32H, broad s), 0.88 (3H, s)

Additionally, DMSO-d₆ represents deuterated dimethylsulfoxide.

- Infrared absorption spectrum (IR)

[KBr tablet] ν cm⁻¹

3404, 3290, 2918, 2848, 1605, 1543, 1442, 1393, 1307, 1251, 814

- Elemental analysis for the above structural formula:

Calculated: C 71.17, H 9.95, N 15.37

Found: C 71.28, H 9.93, N 15.34

Reference Example 2

Synthesis of 1-cyano-3-octadecyloxy-benzene



5.00 g (0.04 mol) of m-cyanophenol and 2.71 g (0.04 mol) of potassium hydroxide having a purity of 85% were dissolved in 100 ml of ethyl alcohol, followed by distilling off alcohol under reduced pressure to obtain a white solid product. 30 ml of dimethylsulfoxide was added to the white solid product to dissolve, then a solution of 13.57 g (0.04 mol) of stearyl bromide in 50 ml of dimethylsulfoxide was added thereto. After heating the mixture for 24 hours at 65 to 70 °C, the reaction solution was poured into 300 ml of water. After filtering the solution, the resulting white solid product was sufficiently washed with water, and then dried. Recrystallization of the product from a mixed solvent of dimethylsulfoxide and ethyl alcohol (about 10:90) yielded 8.40 g of the compound having the above-shown structural formula. The yield was 57%.

Physical properties of the thus-obtained compound are as follows.

- Nuclear magnetic resonance spectrum (¹H-NMR)

[CDCl₃/TMS] δ ppm

7.20 (4H, m), 3.95 (2H, t), 1.28 (32H, broad s), 0.90 (3H, s)

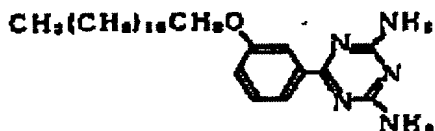
- Infrared absorption spectrum (IR)

[KBr tablet] ν cm⁻¹

2914, 2852, 2230, 1603, 1579, 1474, 1290, 1145, 863

Example 2

Synthesis of 2,4-diamino-6-(m-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine



6.00 g (0.016 mol) of 1-cyano-3-octadecyloxy-benzene synthesized in Reference Example 2, 2.70 g (0.028 mol) of dicyandiamide having a purity of 90% and 0.50 g (0.0076 mol) of potassium hydroxide having a purity of 85% were dissolved in 110 ml of methyl cellosolve, and the mixture was heated to reflux. After 3 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, and crystals precipitated were collected by filtration. The thus obtained crystals were sufficiently washed with hot water, then further washed with ethyl alcohol. After drying, the crystals were recrystallized from dimethylsulfoxide to obtain 0.78 g of a white solid product. The yield was 10%.

Physical properties of the resulting compound are as follows.

- melting point: 124.5 – 125.5°C
- Nuclear magnetic resonance spectrum (¹H-NMR)

[CDCl₃/TMS] δ ppm

8.00-7.00 (4H, m), 5.33 (4H, s), 4.00 (2H, t), 1.25 (32H, broad s), 0.87 (3H, s)

Additionally, CDCl₃ represents deuterated chloroform.

- Infrared absorption spectrum (IR)

[KBr tablet] ν cm⁻¹

3494, 3450, 3308, 3178, 2918, 2848, 1651, 1622, 1540, 1452, 1387, 1325, 1244, 813

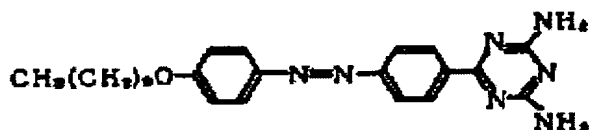
- Elemental analysis for the above structural formula:

Calculated: C 71.17, H 9.95, N 15.37

Found: C 71.21, H 9.96, N 15.49

Example 3

Synthesis of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl-1,3,5-triazine



5.00 g (0.0138 mol) of 4'-dodecanoyloxy-4-cyano-azobenzene, 1.45 g (0.0173 mol) of dicyandiamide and 0.14 g (0.0021 mol) of potassium hydroxide having a purity of 85% were dissolved in 100 ml of methyl cellosolve, and the mixture was heated to reflux. After 3 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, and crystals precipitated were collected by filtration. The thus obtained crystals were sufficiently washed with water, then further washed with ethyl alcohol. After drying, the crystals were recrystallized from dimethylsulfoxide to obtain 4.50 g of an orange solid product. The yield was 73%.

Physical properties of the resulting compound are as follows.

- melting point: 198 – 203°C
- Nuclear magnetic resonance spectrum (¹H-NMR)

[MeOD, CDCl₃/TMS] δ ppm

8.50-6.90 (12H, m), 4.07 (2H, t), 1.30 (16H, broad s), 0.88 (3H, s)

Additionally, MeOD represents deuterated methanol.

- Infrared absorption spectrum (IR)

[KBr tablet] ν cm⁻¹

3346, 3210, 2920, 2852, 1604, 1538, 1499, 1399, 1251, 816

• **Elemental analysis for the above structural formula:**

Calculated: C 67.09, H 7.43, N 21.91

Found: C 67.09, H 7.42, N 21.93

Example 4

26.16 mg of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl-1,3,5-triazine was dissolved in a solvent of a mixture of 5 ml of ethyl alcohol and 45 ml of chloroform to prepare a solution to be developed. 150 μ l of this solution to be developed was developed on 20°C pure water and, after 10 minutes, a surface pressure-area curve (p-A curve). Additionally, this p-A curve is a widely known method as a method for measuring whether a monomolecular film is formed or not.

The results of the measurement are shown as curve a in Fig. 1. As is apparent from Fig. 1, it can be seen that a stable monomolecular film is formed on the surface of pure water.

Example 5

12.34 mg of 2,4-diamino-6-(p-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine was dissolved in a solvent of 50 ml of chloroform to prepare a solution to be developed. 300 μ l of this solution to be developed was developed on 20°C pure water and, after 10 minutes, a surface pressure-area curve (p-A curve) was measured.

The results of the measurement are shown as curve a in Fig. 2. As is apparent from Fig. 2, it can be seen that a stable monomolecular film is formed on the surface of pure water.

Example 6

In the same manner as in Example 4, a monomolecular film of

2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,3,5-triazine was formed on the surface of water. A potassium fluoride plate was drawn down into the water in the direction vertical to the surface of water at a rate of 20 mm/min and, after allowing to stand for 90 seconds in the water, the potassium fluoride plate was moved in the opposite direction at the same rate to draw up from the water, followed by allowing to stand for 10 minutes in the air. Subsequently, the same procedure was repeated 5 times to form a built-up film on the surface of the potassium fluoride plate.

FT-IR (Fourier transformed IR spectrum) spectrum of the resultant built-up film is shown in Fig. 3. As is clear from Fig. 3, it can be confirmed that thin films of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,3,5-triazine are built up. Also, X-ray diffractometry revealed that the built-up film had a structure wherein 10 layers of the monomolecular film were built up with a plane-to-plane space of about 52Å.

Example 7

26.16 mg of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,3,5-triazine obtained in Example 3 was dissolved in a solvent of 5 ml of ethyl alcohol and 45 ml of chloroform to prepare a solution to be developed. 150 µl of this solution to be developed was developed at 20°C on a 0.01M thiobarbituric acid aqueous solution and, after 2 hours, the p-A curve was measured.

Curve b in Fig. 1 shows the thus-obtained p-A curve. Comparison of this curve b with curve a obtained in Example 4 reveals that, though curve b considerably expands, a stable monomolecular film is still formed. The shift of a? b of the p-A curve shows that thiobarbituric acid made a mutual action with the artificial lipid of 2,3-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,

3,5-triazine.

Additionally, with respect to other physiologically active substances, a monomolecular film combining with each of the physiologically active substances was obtained in the same manner.

Example 8

12.34 mg of 2,4-diamino-6-(p-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine obtained in Example 2 was dissolved in a solvent of 50 ml of chloroform to prepare a solution to be developed. 300 μ l of this solution to be developed was developed at 20°C on a 0.01M thiobarbituric acid aqueous solution and, after 2 hours, the p-A curve was measured.

Curve b in Fig. 2 shows the thus-obtained p-A curve. Comparison of this curve b with curve a obtained in Example 5 reveals that, though curve b considerably expands, a stable monomolecular film is still formed. The shift of a? b of the p-A curve shows that thiobarbituric acid made a mutual action with the artificial lipid.

Additionally, with respect to other physiologically active substances, a monomolecular film combining with each of the physiologically active substances was obtained in the same manner.

Example 9

In the same manner as in Example 6, a monomolecular film of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,3,5-triazine was formed on the surface of a 0.01M thiobarbituric acid aqueous solution. Under the same conditions as in Example 6, the procedure of immersing a potassium fluoride plate into the aqueous solution and drawing up the plate out of the aqueous solution was repeated 5 times to prepare a built-up film containing

thiobarbituric acid.

FT-IR spectrum of the resultant built-up film is shown in Fig. 4. As is clear from Fig. 4, it can be confirmed that monomolecular films of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,3,5-triazine are built up on the surface of the potassium fluoride plate.

Also, comparison of the FT-IR spectrum with the FT-IR spectrum shown in Fig. 3 reveals the existence of a shoulder which is presumably derived from thiobarbituric acid on the higher wave number side than 1700 cm^{-1} .

Further, a peak for amino group around $3,400\text{ cm}^{-1}$ shifts to a lower wave number side and becomes broader. This may be attributed to that thiobarbituric acid presumably forms a non-covalent bond of a hydrogen bond with the artificial lipid of 2,4-diamino-6-(4-(4-dodecanoyloxyphenylazo)phenyl)-1,3,5-triazine.

Thus, a built-up film having combined therewith thiobarbituric acid was formed on the substrate of the potassium fluoride plate by the LB method.

Example 10

In the same manner as in Example 8, a monomolecular film of 2,4-diamino-6-(p-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine was formed on the surface of a 0.01M thiobarbituric acid aqueous solution. A glass plate was drawn down into the aqueous solution in the direction vertical to the surface of water at a rate of 20 mm/min and, after allowing to stand for 90 seconds in the water, the glass plate was drawn up at the same rate in the reverse direction from the water, followed by allowing to stand for 10 minutes in the air. Subsequently, the same procedure was repeated 4 times to form a built-up film containing thiobarbituric acid.

XPS (X-ray photoelectron spectrometry) spectrum of the thus-prepared built-up film is shown in Fig. 5. In Fig. 5, peaks of carbon atom, nitrogen atom and oxygen atom derived from 2,4-diamino-6-(p-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine exist. Further, a peak of sulfur presumably derived from thiobarbituric acid was also detected. This measurement result shows that thiobarbituric acid is built-up together with 2,4-diamino-6-(p-octadecyloxyphenyl)-1,3,5-triazine used as an artificial lipid. Thus, a built-up film having combined therewith thiobarbituric acid was prepared by the LB method.

In the above Examples, it has been described to produce a thin film containing between layers the physiologically active substance such as barbituric acid derivative, nucleic acid base derivative, nucleoside, water-soluble peptide or ATP regularly at a molecular level. However, the triazine derivative and the composition for thin film containing the derivative of the invention are not limited only to them, but can be used for producing a thin film containing a varying substance. For example, a water-soluble polymer, an inorganic salt, a water-soluble herbicide or a water-soluble insecticide can be used.

Also, it is known that the triazine derivative itself has a sedative action and, further, a triazine-containing polymer has long been known as a thermosetting resin such as a melamine resin or a guanamine resin. With noting this point, a thin film made of the triazine derivative itself can be used as a local sedative. Also, the thin film or the triazine derivative can also be used as a monomer for a thermosetting resin.

Further, it is also possible to use a proper natural lipid or artificial lipid together with the triazine derivative according to the use thereof. Specifically,

a liposome can be prepared by mixing with a natural lipid of lecithin, and an LB film can be prepared by mixing with an artificial lipid of dioctadecyldimethylammonium bromide.

[Advantage of the invention]

As has been described hereinbefore, use of the triazine derivative of the invention enables one to produce a thin film such as liposome, LB film, monomolecular film or cast film in which a barbituric acid derivative, a nucleic acid base derivative, a nucleoside, a water-soluble peptide, ATP or the like is incorporated regularly at a molecular level between the layers within the structure thereof. The thus-prepared thin film releases the physiologically active substance which has been conventionally administered orally or non-orally as an effective ingredient effectively to a local portion over a long period of time, thus being useful as means for preparing a drug.

4. Brief Description of the Drawings

Fig. 1 is a graph showing p-A curves of the monomolecular films prepared in Examples 4 and 7, Fig. 2 is a graph showing p-A curves of the monomolecular films prepared in Examples 5 and 8, Fig. 3 is a Fourier transformed infrared spectrum of the built-up film prepared in Example 6, Fig. 4 is a Fourier transformed infrared spectrum of the built-up film prepared in Example 9, and Fig. 5 is an X-ray photoelectron spectrum of the built-up film prepared in Example 10.

FIG. 1

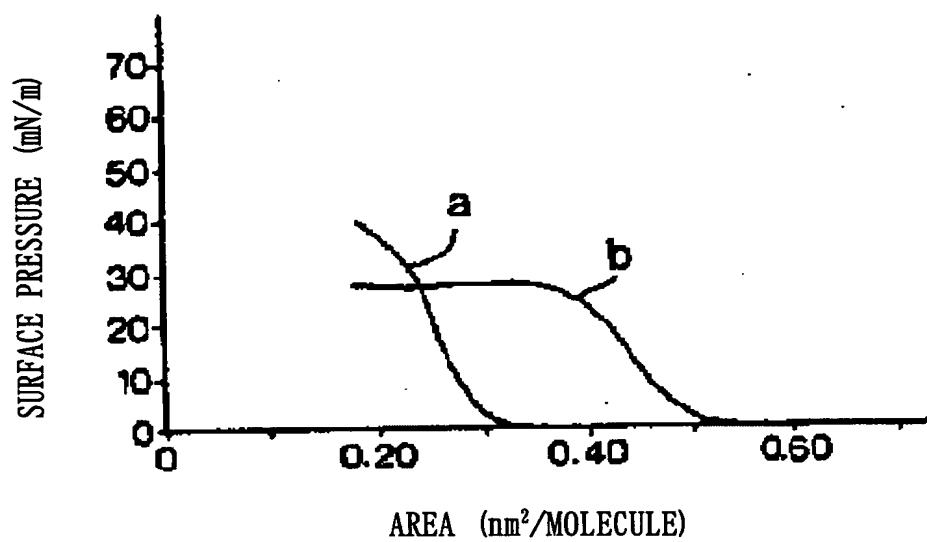


Fig. 2

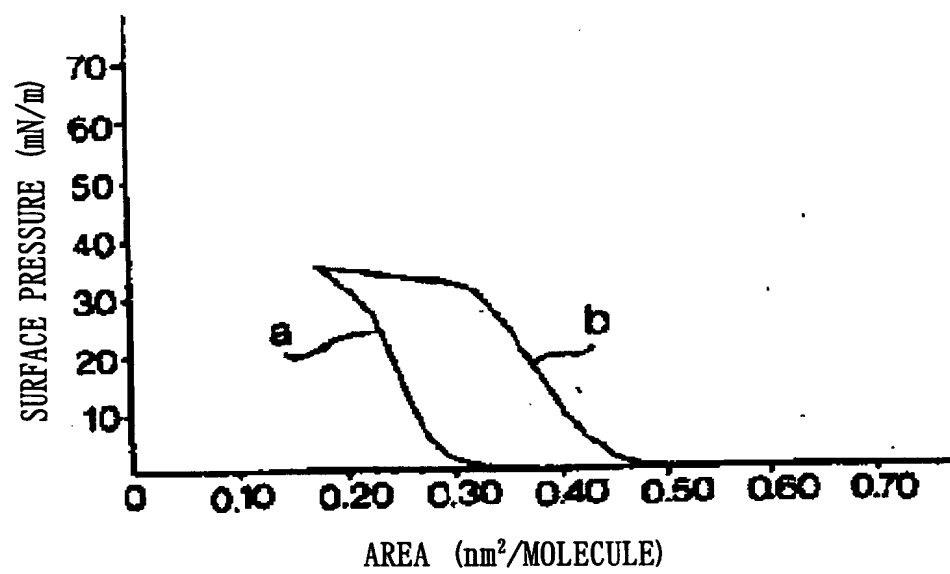


Fig. 3

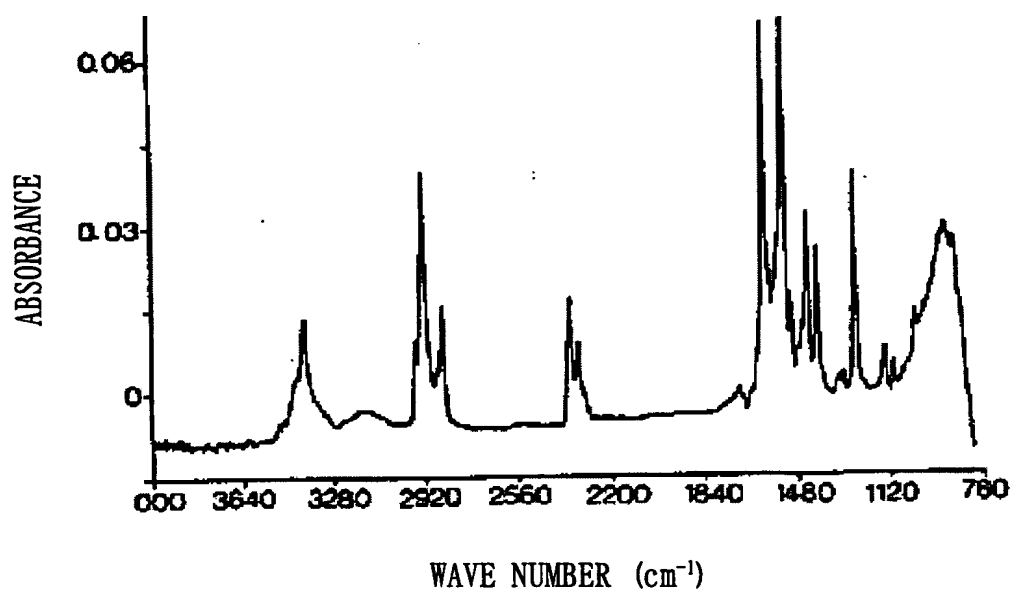


Fig. 4

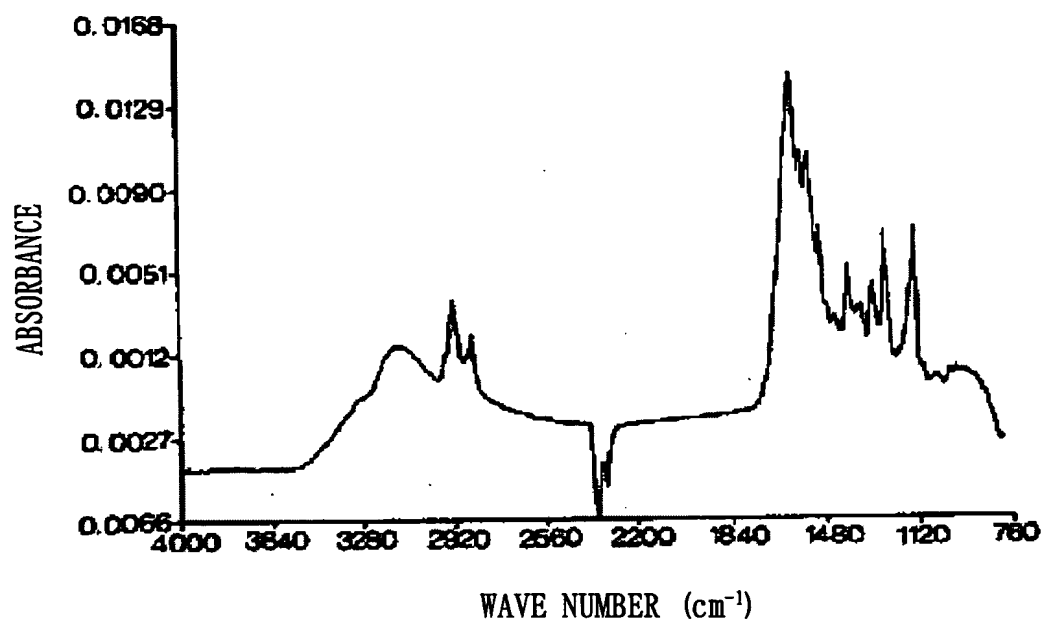
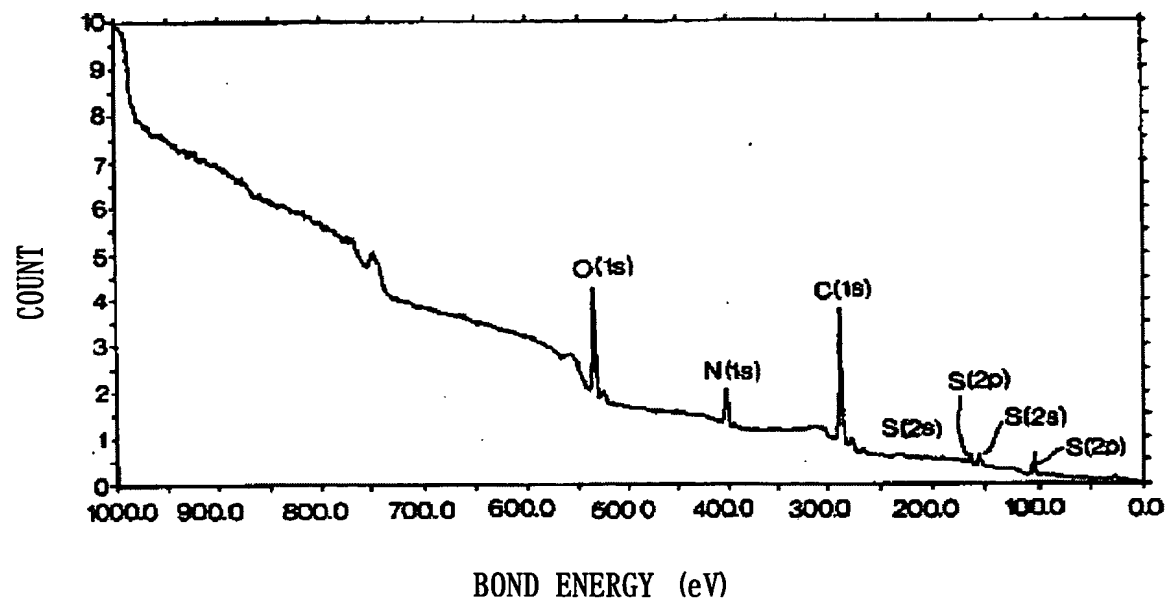


Fig. 5



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-261770

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)11月21日

C 07 D 251/48
A 61 K 9/00
9/127

C
F
R

7180-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7252-4C
7431-4C
8615-4C

// A 61 K 31/515
31/70
37/02

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 トリアジン誘導体及び薄膜用組成物

⑯ 特 願 平2-59022

⑰ 出 願 平2(1990)3月9日

⑱ 発 明 者 本 多 義 弘 福岡県太宰府市大字南288-2 ビュアハイツ202
⑱ 発 明 者 栗 原 和 枝 福岡県久留米市野中町1458
⑱ 発 明 者 国 武 豊 喜 福岡県粕屋郡志免町桜丘1-19-3
⑰ 出 願 人 新 技 術 事 業 団 東京都千代田区永田町2丁目5番2号
⑰ 出 願 人 本 多 義 弘 福岡県太宰府市大字南288-2 ビュアハイツ202
⑱ 代 理 人 弁 理 士 小 倉 亘

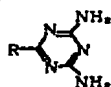
明 細 書

1. 発明の名称

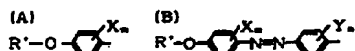
トリアジン誘導体及び薄膜用組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 次の一般式



ただし、Rは式A又は式Bの何れかの構造を持ち、



R'は炭素数10~20の脂肪族基、X及びYはそれぞれハロゲン、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシル基及びアルコキシ基から選ばれる同一又は異種の置換基を示し、m及びnは0~4の整数を示す。

で表されるトリアジン誘導体。

(2) 請求項1記載のトリアジン誘導体を有効成分として含有する薄膜用組成物。

(3) 請求項1記載のトリアジン誘導体が、バルビツール酸、ヌクレオシド、水溶性ペプチド又はATPと結合した状態で含有される薄膜用組成物。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、人工脂質、及びLB法やキャスト法等によって薄膜に製造される組成物に関する。

[従来の技術]

催眠鎮静剤、抗てんかん剤として使用されているバルビツール酸誘導体や核酸塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等の生理活性物質と水中で非共有結合的に結合し、且つ分子レベルで規則的な膜構造を形成することができる化合物は知られていない。そこで、これら生理活性物質を経口投与或いは非経口投与する場合、不活性な希釈剤を加えていた。そのため、特定の患部に長時間留めておいたり、或いは一定の量を一定の間隔で放出させようとする際には、特殊なポリマー等を使用する必要があった。また、これら生

生理活性物質を含んでフィルム化したものは、分子レベルで見ても規則的な構造を持ったものでなく、その構造を制御することは不可能であった。

〔発明が解決しようとする課題〕

ところが、患部の表面、すなわち細胞表面の構造まで考慮した生理活性物質の投与が行われるような場合、投与された生理活性物質の効果的な働きを得る上で、分子レベルでの構造が分かっている材料が必要とされる。この点、分子レベルで規則的に配列されていない状態の生理活性物質にあつては、本来要求される作用が全く期待できないことになってしまう場合もある。

そこで、本発明は、従来のフィルム化等の方法に代えて分子レベルで規則的な膜構造の中に生理活性物質を組み込むため、生理活性物質と非共有的に結合し且つ水性液体の界面で単分子膜を形成することができる人工脂質を提供し、更にこの人工脂質を有効成分として含有する薄膜用組成物を提供することを目的とする。

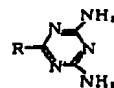
〔作用〕

本発明者等は、従来の生理活性物質を含みフィルム化する方法に代えて、バルビツール酸誘導体や核酸塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等の生理活性物質と非共有結合的に結合し、且つ分子レベルで二次元的な膜構造を形成することができる人工脂質を合成し、この人工脂質を用いることによって分子レベルで規則的な構造をもった組成物を調製することを着想した。これら組成物内では、バルビツール酸誘導体や核酸塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等の生理活性物質は、二次元的な膜構造の層間に内包されており、一定の時間的間隔で放出されることが期待される。

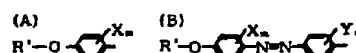
本発明者等は、鋭意研究の結果、このような要求に応えることができる人工脂質となる物質として、トリアジン環を有する長鎖アルキル基誘導体が有効であることを解明した。長鎖アルキル基としては、炭素数10～20のものであれば種類を問わず使用することができる。なかでも、たとえ

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、その目的を達成するため、一般式



ただし、Rは式A又は式Bの何れかの構造を持ち、



R'は炭素数10～20の脂肪族基、X及びYはそれぞれハロゲン、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシル基及びアルコキシ基から選ばれる同一又は異種の置換基を示し、m及びnは0～4の整数を示す。

で表されるトリアジン誘導体の特徴とする。

また、薄膜用組成物は、このトリアジン誘導体を有効成分として含有する。ここで、トリアジン誘導体は、バルビツール酸、ヌクレオシド、水溶性ペプチド又はATPと結合した状態で含有されたものであっても良い。

ばステアリル基等のn-アルキル類が好ましい。

本発明のトリアジン誘導体は、次のようにして合成することができる。なお、各出発材料及び各試薬は、全てそれ自体公知であるか、又は公知の方法によって合成することができる。

水酸化カリウム等のアルカリの存在の下で、ステアリルブロマイド等の長鎖アルキル化剤をパラシアノフェノール等のシアノフェノール誘導体と反応させることによって長鎖アルキルシアノ体を得ることができる。得られた長鎖アルキルシアノ体を、アルカリの存在下でジシアンジアミドと反応させることによって、目標とするトリアジン誘導体が合成される。

また、塩化シアヌルをハロゲン化アルキル、アルコール、アミン等の長鎖アルキル化剤と反応させ、続いてアンモニアと反応させることによって、トリアジン誘導体を合成することができる。

これらの合成において、反応条件に特に制約が加わるものではない。しかし、反応温度を室温から120℃までの温度範囲に維持し、アルコール

等の不活性溶媒を使用することが好ましい。

合成されたトリアジン誘導体の人工脂質は、通常の方法によりリボソーム、LB膜、単分子膜、キャスト膜、或いはこれらを含んだ固体又は液体の組成物に調製することができる。

たとえば、トリアジン誘導体からなる人工脂質とバルビツール酸誘導体、核酸塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等とを結合させて膜構造を形成させるためには、次の操作が行われる。

まず、バルビツール酸誘導体、核酸塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等の生理活性物質を純水に溶解する。この水溶液に、天然脂質又は他の人工脂質とトリアジン誘導体との混合物として添加する。そして、超音波照射等の通常の方法によって、生理活性物質を結合したリボソームを調製する。得られたリボソーム溶液を、通常の方法によってキャストするとき、キャスト膜が製造される。

また、生理活性物質を溶解した水溶液に、トリ

アジン誘導体を単独で、或いは天然脂質又は他の人工脂質との混合物として展開させることによって、生理活性物質を結合した単分子膜を形成することができる。このようにして得られた単分子膜をLB法によって製膜するとき、生理活性物質を結合した累積膜が形成される。

得られたリボソーム、LB膜、単分子膜、キャスト膜等は、バルビツール酸誘導体、核酸塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等を膜構造内の層間に内包しており、分子レベルで規則的な構造を持っている。すなわち、生理活性物質は、一定の規則性をもって膜内に存在しているため、経口投与或いは非経口投与した際には一定の時間的間隔で膜から患部等に放出される。そのため、生理活性物質が長期間にわたって有効に且つ効果的に作用する。

【実施例】

以下、参考例及び実施例によって本発明を具体的に説明する。なお、以下の参考例及び実施例では、LB法によって累積膜を作っているが、キャ

スト法等の他の方法によっても分子レベルで規則性がある薄膜が製造されることは同様である。

・参考例1-

1-シアノ-4-オクタデシロキシベンゼンの合成



パラシアノフェノール5.00g (0.04mol) 及び純度85%の水酸化カリウム2.50g (0.04mol) をエチルアルコール100mlに溶解した後、減圧でアルコールを留去して白色の固体を得た。この白色固体にジメチルスルホキシド30mlを加えて溶解した後、ステアリルブロマイド13.50g (0.04mol) のジメチルスルホキシド50ml溶液を加えた。65~70℃で24時間加熱した後、水300mlに反応液をあけた。濾過後、得られた白色固体を十分に水で洗浄し、乾燥させた。これを、ジメチルスルホキシド及びエチルアルコールの混合溶媒(約10:90)で再結晶させることにより、上

記構造式をもつ化合物7.00gが得られた。このときの収率は、47%であった。

得られた化合物の物性は、次の通りである。

・薄層クロマトグラフィ(TLC)

【シリカゲル/ベンゼン】 $R_f = 8.0$

・核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)

【 CDCl_3/TMS] δ ppm

7.54 (2H, d), 6.90 (2H, d), 3.97 (2H, t), 1.26 (32H, broad s), 0.87 (3H, s)

なお、 CDCl_3 は重水素化クロロホルムを、TMSはトリメチルシランを示す。

・赤外線吸収スペクトル(IR)

【KBr錠剤】 ν cm^{-1}

2913, 2850, 2220, 1606, 1509, 1467, 1259, 1172, 834

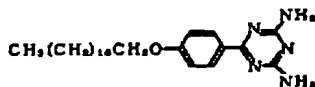
・上記構造式の元素分析計算値

C80.80, H11.12, N3.77

・元素分析実測値

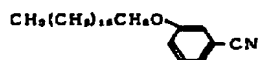
C 78. 61, H 11. 32, N 2. 98

-実施例1-

2, 4-ジアミノ-6-(p-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジンの合成

参考例1で合成した1-シアノ-4-オクタデシロキシベンゼン3.00g (0.081mol)と、純度90%のジシアンジアミド1.33g (0.014mol)及び純度85%の水酸化カリウム0.22g (0.0033mol)をメチルセルソルブ50mlに溶解し、加熱して還流させた。3時間後に室温まで冷却して、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を熱水で十分に洗浄した後、更にエチルアルコールで洗浄した。乾燥後、ジメチルスルホキシドによって再結晶を行い、白色固体2.31gを得た。このときの収率は、63%であった。

得られた化合物の物性は、次の通りである。



メタシアノフェノール5.00g (0.04mol)及び純度85%の水酸化カリウム2.71g (0.04mol)をエチルアルコール100mlに溶解し、減圧でアルコールを留去することにより白色の固体を得た。この白色固体にジメチルスルホキシド30mlを加えて溶解した後、ステアリルブロマイド13.57g (0.04mol)のジメチルスルホキシド50ml溶液を加えた。65~70℃で24時間加熱した後、水300mlに反応液をあけた。濾過後、得られた白色固体を十分に水で洗浄し、乾燥させた。これをジメチルスルホキシド及びエチルアルコールの混合溶媒(約10:90)で再結晶させ、上記構造式をもつ化合物8.40gを得た。このときの収率は、57%であった。

得られた化合物の物性は、次の通りである。

・核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)

・核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)

[DMSO-d₆/TMS] δ ppm

8.33 (2H, d), 7.10 (2H, d),
6.70 (4H, s), 4.10 (2H, m),
1.29 (32H, broad s),
0.88 (3H, s)

なお、DMSO-d₆は、重水素化ジメチルスルホキシドを示す。

・赤外線吸収スペクトル(IR)

[KBr錠剤] ν cm⁻¹

3404, 3290, 2918, 2848,
1605, 1543, 1442, 1393,
1307, 1251, 814

・上記構造式の元素分析計算値

C 71. 17, H 9. 95, N 15. 37

・元素分析実測値

C 71. 28, H 9. 93, N 15. 34

-参考例2-

1-シアノ-3-オクタデシロキシベンゼンの合成

[CDCl₃/TMS] δ ppm

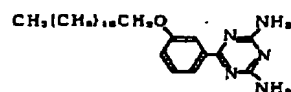
7.20 (4H, m), 3.95 (2H, t),
1.28 (32H, broad s), 0.9
0 (3H, s)

・赤外線吸収スペクトル(IR)

[KBr錠剤] ν cm⁻¹

2914, 2852, 2230, 1603,
1579, 1474, 1280, 1145,
863

-実施例2-

2, 4-ジアミノ-6-(m-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジンの合成

参考例2で合成した1-シアノ-3-オクタデシロキシベンゼン6.00g (0.016mol)を、純度90%のジシアンジアミド2.70g (0.028mol)及び純度85%の水酸化カリウム0.50g (0.0076mol)と共に

にメチルセルソルブ110mlに溶解し、加熱して還流させた。3時間後に室温まで冷却して、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を熱水で十分に洗浄した後、更にエチルアルコールで洗浄した。乾燥後、ジメチルスルホキシドによって再結晶を行い、白色の固体0.78gを得た。このときの収率は、10%であった。

得られた化合物の物性は、次の通りである。

・融点 124.5~125.5℃

・核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)

[CDCl_3 , /TMS] δ ppm

8.00~7.00 (4H, m), 6.33

(4H, s), 4.00 (2H, t),

1.25 (32H, broad s),

0.87 (3H, s)

なお、 CDCl_3 は、重水素化クロロホルムを示す。

・赤外線吸収スペクトル(IR)

[KBr錠剤] ν cm^{-1}

3494, 3450, 3308, 3178,

時間後に室温まで冷却し、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を十分に水で洗浄し、更にエチルアルコールで洗浄した。乾燥後にジメチルスルホキシドによって再結晶を行い、オレンジ色の固体4.50gを得た。このときの収率は、73%であった。

得られた化合物の物性は、次の通りである。

・融点 198~203℃

・核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)

[MeOD , CDCl_3 , /TMS] δ ppm

8.50~8.90 (12H, m), 4.07

(2H, t), 1.30 (16H, broad

s), 0.88 (3H, s)

なお、 MeOD は、重水素化メタノールを示す。

・赤外線吸収スペクトル(IR)

[KBr錠剤] ν cm^{-1}

3346, 3210, 2920, 2852,

1604, 1538, 1499, 1399,

1251, 816

2918, 2848, 1651, 1622,

1540, 1452, 1387, 1325,

1244, 813

・上記構造式の元素分析計算値

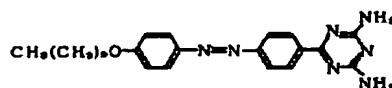
C 71.17, H 9.95, N 15.37

・元素分析実測値

C 71.21, H 9.96, N 15.49

－実施例3－

2,4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1,3,5-トリアジンの合成



4'-ドデカノイルオキシ-4-シアノ-アゾベンゼン5.00g (0.0138mol)を、ジシアンジアミド1.45g (0.0173mol)及び純度85%の水酸化カリウム0.14g (0.0021mol)と共に、メチルセルソルブ100mlに溶解し、加熱して還流させた。3

・上記構造式の元素分析計算値

C 67.09, H 7.43, N 21.91

・元素分析実測値

C 67.08, H 7.42, N 21.93

－実施例4－

実施例3で得られた2,4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1,3,5-トリアジン26.16mgを、溶媒として5mlのエチルアルコール及び45mlのクロロホルムに溶解し、展開液を調製した。この展開液150 μ lを20℃の純水上に展開し、10分後に表面圧-面積曲線(π -A曲線)を測定した。なお、この π -A曲線は、単分子膜が形成されているか否かを測定する方法として広く知られている手法である。

その測定結果を、第1図に曲線aとして示す。

第1図から明らかなように、純水表面に安定な単分子膜が形成されていることが判かる。

－実施例5－

実施例2で得られた2,4-ジアミノ-6-

(*p*-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン12.34mgを、溶媒として50mlのクロロホルムに溶解して、展開液を調製した。この展開液300μlを20℃の純水上に展開し、10分後にπ-A曲線を測定した。

その測定結果を、第2図に曲線aとして示す。第2図から明らかなように、純水表面に安定な単分子膜が形成されていることが判かる。

-実施例6-

実施例4と同様にして、水面上に2, 4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジンの単分子膜を調製した。この水面に垂直な方向からフッ化カルシウム板を20mm/分の速さで水中に引き下げ、水中で90秒静止させた後、同じ速度で反対方向にフッ化カルシウム板を移動させて水中から引上げて、空気中で10分間静置させた。以降、同様の操作を5回繰り返して、累積膜をフッ化カルシウム板の表面に形成した。

得られた累積膜のFT-IR(フーリエ変換赤

外分光)スペクトルを第3図に示す。第3図から明らかなように、2, 4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジンの薄膜が累積されていることが確認される。また、X線回折から面間隔約52Åで10層の単分子膜が積層された構造を持っていることが判かった。

-実施例7-

実施例3で得た2, 4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジン26.16mgを溶媒として5mlのエチルアルコール及び45mlのクロロホルムに溶解し展開液を調製した。この展開液150μlを、チオバルビツール酸0.01M水溶液上に20℃で展開し、2時間後にπ-A曲線を測定した。

第1図の曲線bは、このときのπ-A曲線を示す。この曲線bを実施例4で得られた曲線aと比較すると、かなり膨張した曲線となっているものの、依然として安定な単分子膜が形成されている

ことが判かる。このπ-A曲線の変動a→bは、チオバルビツール酸が人工脂質である2, 3-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジンと相互作用をしていることを示すものである。

なお、その他の生理活性物質に関しても、同様な方法によって、それぞれの生理活性物質を結合した単分子膜を調製することができた。

-実施例8-

実施例2で得た2, 4-ジアミノ-6-(*p*-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン12.34mgを、50mlのクロロホルムに溶解して展開液を調製した。この展開液300μlを、チオバルビツール酸0.01M水溶液上に20℃で展開し、2時間後にπ-A曲線を測定した。

第2図の曲線bは、このときのπ-A曲線を示す。この曲線bを実施例5で得られた曲線aと比較すると、かなり膨張した曲線となっているものの、依然として安定な単分子膜が形成されている

ことが判かる。このπ-A曲線の変動a→bは、チオバルビツール酸が人工脂質と相互作用をしていることを示すものである。

なお、その他の生理活性物質に関しても、同様な方法によって、それぞれの生理活性物質を結合した単分子膜を調製することができた。

-実施例9-

実施例6と同様にチオバルビツール酸0.01M水溶液上に2, 4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジンの単分子膜を調製した。そして、実施例6と同様な条件下でフッ化カルシウム板の浸漬・引上げを5回繰り返して、チオバルビツール酸を含んだ累積膜を調製した。

得られた累積膜のFT-IRスペクトルを、第4図に示す。第4図から、2, 4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジンの単分子膜がフッ化カルシウム板の表面に累積されていることが確認される。

また、このFT-IRスペクトルを第3図のFT-IRスペクトルと比較すると、チオバルビツール酸に由来するものと考えられるショルダーが 1700 cm^{-1} よりも高波数側に存在している。更に、 3400 cm^{-1} 付近のアミノ基のピークが低波数側にシフトし、且つ幅の広いピークとなっている。これは、チオバルビツール酸が人工脂質である2, 4-ジアミノ-6-(4-(4-ドデカノイルオキシフェニルアゾ)フェニル)-1, 3, 5-トリアジンと非共有結合である水素結合を形成しているものと推察される。

このようにして、チオバルビツール酸が結合した累積膜がLB法によって基板であるフッ化カルシウム板の表面に形成された。

-実施例10-

実施例8と同様にして、2, 4-ジアミノ-6-(p-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジンの単分子膜をチオバルビツール酸0.01 M水溶液上に調製した。この水面に対して垂直な方向に沿ってガラス板を20 mm/分の

速さで水中に引き下げ、水中で90秒静止させた後、同じ速さで今度は逆の方向に引上げ、空気中で10分間静置させた。同様の操作を4回繰り返してチオバルビツール酸を含んだ累積膜を調製した。

このようにして調製した累積膜のXPS(X線光電子分光法)スペクトルを、第5図に示す。第5図には、2, 4-ジアミノ-6-(p-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジンに由来するものとみられる炭素原子、窒素原子及び酸素原子のピークが存在している。更に、チオバルビツール酸に由来するものとみられる硫黄原子のピークも検出された。この測定結果は、チオバルビツール酸が人工脂質として使用された2, 4-ジアミノ-6-(p-オクタデシロキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジンと共に累積されていることを示すものである。このようにして、チオバルビツール酸の結合した累積膜がLB法によって調製された。

以上の実施例においては、バルビツール酸誘導

体、核糖塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等の生理活性物質を分子レベルで規則的に層間に取り込んだ薄膜を製造することを説明した。しかし、本発明のトリアジン誘導体及びその薄膜用組成物は、これに拘束されるものでなく、その他の種々の物質を取り込んだ薄膜を製造することにも使用することができる。たとえば、水溶性ポリマー、無機塩、水溶性除草剤、水溶性除虫剤等が使用される。

また、トリアジン誘導体自体が鎮静作用を持つことが知られており、更にトリアジン環を含む高分子はメラミン樹脂、グアニミン樹脂等の熱硬化性樹脂としても古くから知られている。この点に着目し、トリアジン誘導体自体で作られた薄膜を局所的な鎮静剤として使用することができる。また、薄膜或いはトリアジン誘導体を熱硬化性樹脂のモノマーとして使用することもできる。

更に、用途に応じて適宜の天然脂質や人工脂質とトリアジン誘導体とを併用することも可能である。具体的には、天然脂質のレシチンと混合する

ことによりリボソームを、また人工脂質のジオクタデシルジメチルアンモニウムブロマイドと混合することによりLB膜を調製することもできる。

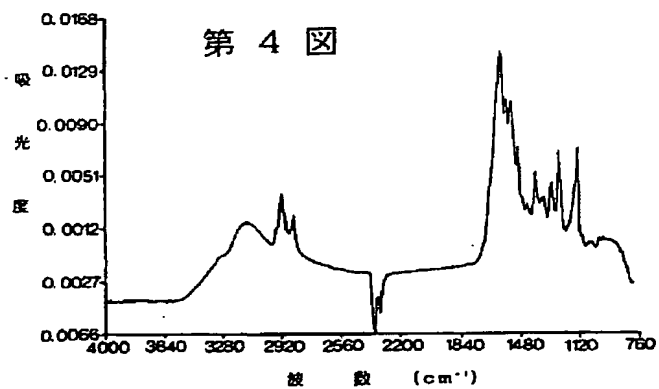
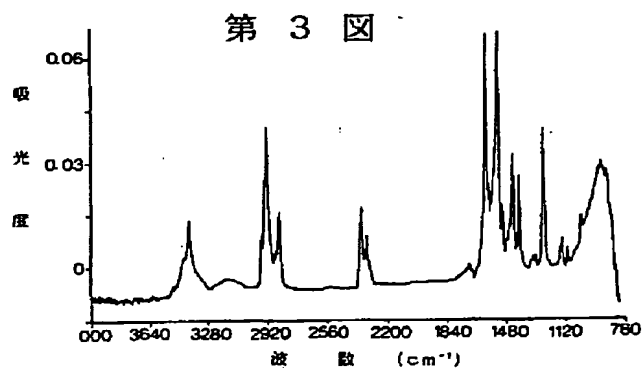
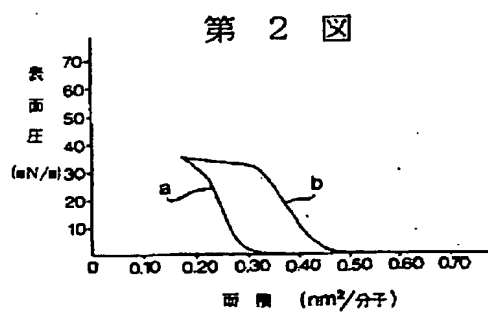
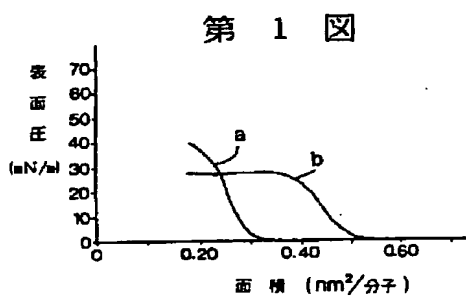
[発明の効果]

以上に説明したように、本発明のトリアジン誘導体を使用するとき、バルビツール酸誘導体、核糖塩基誘導体、ヌクレオシド、水溶性ペプチド、ATP等を膜構造内の層間に分子レベルで規則的に取り込んだリボソーム、LB膜、単分子膜、キャスト膜等の薄膜を製造することが可能となる。このようにして得られた薄膜は、従来の経口投与や非経口投与等の有効成分として使用されている生理活性物質を長期間にわたって有効且つ効果的に局部に放出させるため、薬剤の調製手段として有望なものとなる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例4及び実施例7で調製した単分子膜の π -A曲線を表したグラフ、第2図は実施例5及び実施例8で調製した単分子膜の π -A曲線を表したグラフ、第3図は実施例6で調製した

累積膜のフーリエ変換赤外分光スペクトル、第4図は実施例9で調製した累積膜のフーリエ変換赤外分光スペクトル、第5図は実施例10で調製した累積膜のX線光電子分光スペクトルである。



第 5 図

